H. A. Walliollah

1971

Aus der Kinderklinik der Universität des Saarlandes

Direktor: Prof. Dr. med. J. B. Mayer

Zum Krankheitsbild der infantilen-genetischen Agranulocytose (Morbus Kostmann)

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde

DER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Walliollah Hadji Heydari Anaraki

geb. am 21. 3. 1942 in Anarak/Persien

Dekan: Prof. Dr. H. Kulenkampff

Referent: Prof. Dr. med. P. Sachtleben

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die mündliche Promotionsprüfung wurde am 17.6.1971 abgelegt.

INHALTSÜBERSICHT

1. Einleitung
2. Die bisherbeschriebenen Fälle von infantiler genetischer Agranulocytose
3. Eigene Kasuistik
   a) der in Homburg beobachteten Patientin
   b) das Geschwisterkind
   c) die Familie
4. Versuche, die Granulocytenzahl anzuheben
5. Die Agranulocytose und die Einordnung unserer Fälle (Diskussion)
6. Zusammenfassung
7. Literaturverzeichnis

EINLEITUNG

In der Kinderklinik der Universität des Saarlandes kam im Jahre 1969 ein Fall von infantiler genetischer Agranulocytose vor. Es handelt sich um eine Erkrankung, die sehr selten beobachtet wurde, und die aus diesem Grunde in der gängigen Literatur nicht genügend gewürdigt werden konnte.

Mit dieser Arbeit habe ich die Aufgabe übernommen, diesen Fall näher zu beschreiben, in den zuständigen Werken der Weltliteratur dem Krankheitsbild nachzugehen und die Quellen mit dem in Homburg beobachteten Patient zu vergleichen.

Infantile genetische Agranulocytose
(Morbus Costmann)

Im Jahre 1956 veröffentlichte R. KOSTMANN die Resultate der klinischen Studien, die er an 14 Kindern vornahm. Diese Kinder litten an einer Agranulocytose, die sich von den bis dahin beobachteten Fällen unterschied.
KOSTMANN hatte diese Kinder in zwei Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe sätzte sich aus 6 Kindern zusammen, die direkt unter seinen Beobachtungen standen. Die Aussagen über die zweite Gruppe, die aus 8 Kindern bestand, stammten aus Krankenblättern,von Eltern der Kinder, von Pflegepersonal bzw. Krankenhausschwestern.

Die Hauptsymptome dieser Krankheit waren:

1. Frühzeitiger Beginn der Krankheit (in der 1. Lebenswoche bezw. Lebensmonat).
2. Hartnäckig verlaufende Hautinfektionen (Furunkeln, Abszesse, Phlegmonen), welche gewöhnlich von Fieber begleitet waren und sich häufig wiederholten. Mastoiditis und Otitis media kamen oft vor, hingegen beobachtete man selten Schleimhautnekrosen, wie sie bei akuten Agranulocytose vorkommen.
3. Verändertes Blutbild
   a) Die neutrophilen Granulocyten fehlten mehr oder weniger vollständig in der peripheren Blutbahn.
   b) eine ausgesprochene reaktive Monocytose lag häufig vor.
   c) Lymphocyten waren stark vermehrt (bis zu 96 %).
   d) Erythro- und Thrombocyten befanden sich im Normbereich.
4. Veränderte Knochenmarkzellen. Alle Knochenmarkpräparate zeigten eine gestörte Myelopoese. Bei drei Fällen war ein Block nach den Promyelocyten, bei zwei Fällen nach den Myelocyten vorhanden. Metamyelocyten, stab- und segmentkernige Granulocyten fehlten häufig

vollständig.

5. Nahe familiäre Verwandtschaft der erkrankten Kinder. Die 14 Fälle sind aus neun Familien in einem Isolat in Nordschweden.

KOSTMANN neigte auf Grund der eigenen Versuche mit Cystein, das die Ausreifung von myeloiden Zellen beschleunigte und auf Grund von Knochenmarkuntersuchungen zur Annahme, daß es sich bei dieser Krankheit um eine primäre Knochenmarksinsuffizienz handele. Durch genealogische Studien kam er zur Ansicht, daß diese Krankheit autosomal rezessiv vererbt werde und nannte sie "Infantile Genetische Agranulocytose"

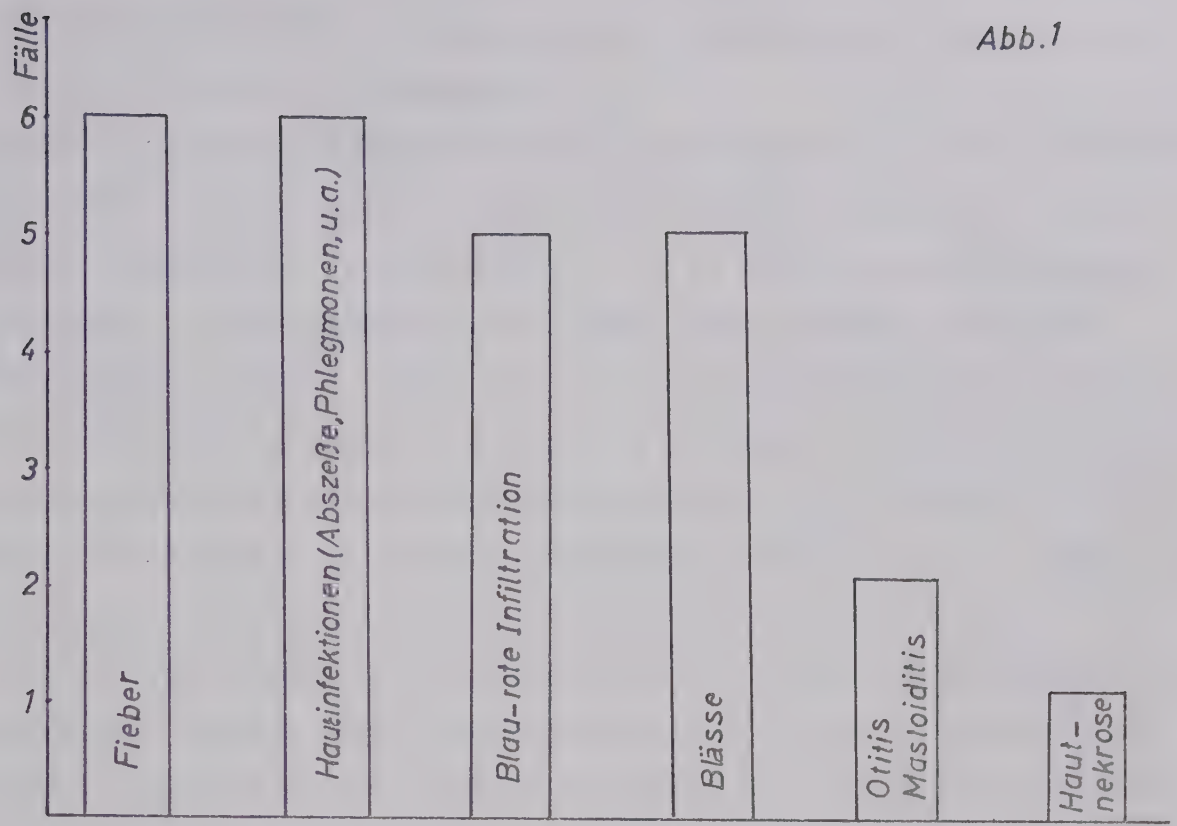
Therapie: Alle Therapieversuche erwiesen sich als aussichtslos. Einen therapeutischen Versuch, die Myelopoese durch orale, subcutane oder intravenöse Gaben von Cystein zu beeinflussen, blieben ohne Erfolg. Antibiotika hatten nur vorübergehenden Effekt.

Prognose: Die Ernsthaftigkeit der Prognose zeigt die folgende Tabelle; von 14 Kindern waren bei der Veröffentlichung nur noch zwei im Alter von 4 Jahren am Leben.

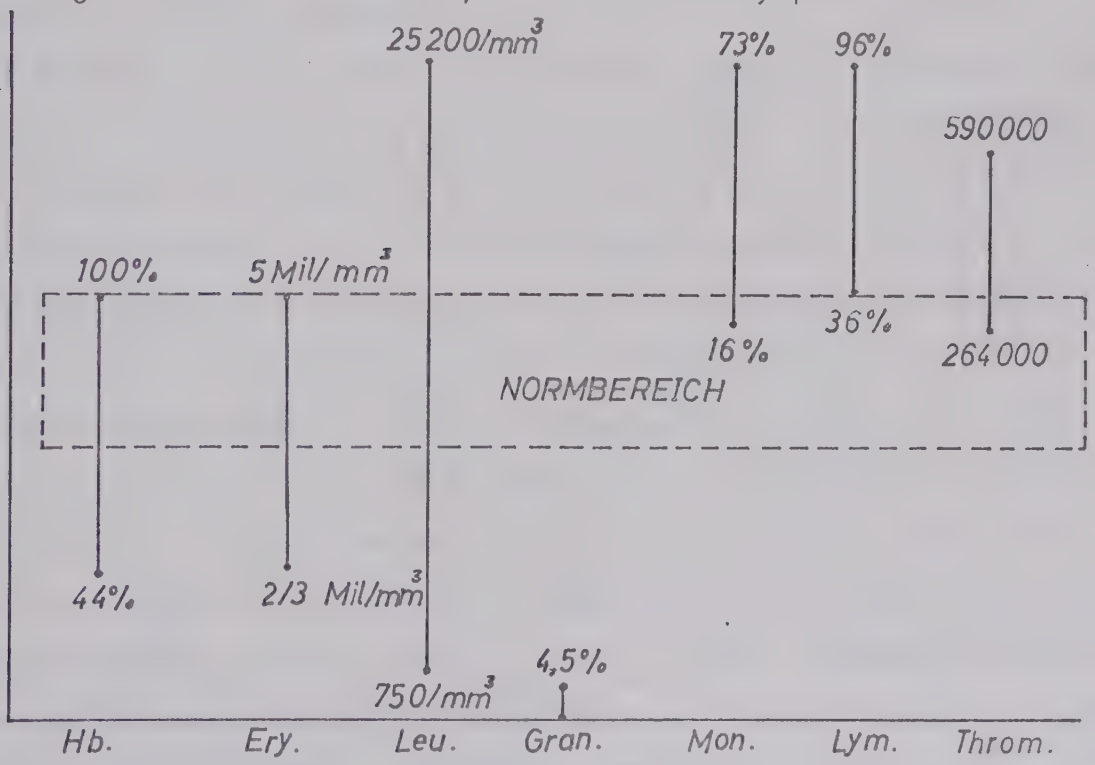
Tabelle 1:

Geschlecht	♀	♀	♀	♂	♂	♂	♂	♀	♂	♂	♀	♀	♀	♀
Beginn der Krankheit im Alter von	5 Tage	3 Wo.	3 Wo.	4 Mon.	5 Mon.	2 Mon.	2 Wo.	2 Wo.	2-3 Wo.	15 Tg.	2 Wo.	2 Wo.	2 Wo.	39 Tg.
Tod im Alter von	2 Mo. 18 Tage	5 Mo. 22 Tage	3 Mo. 5 Tg.	3 J. 1 Mo.			2 Mo.	1 Mo.	1 Mo.	17 Tg.	1 Mo.	34 Tg.	37 Tg.	48 Tg.

Abb.1



Die wichtigsten Symptome der infantilen genetischen Agranulocytose bei den 6 von Kostmann selbst untersuchten Kindern. Die Ordinate zeigt die Zahl der Kinder, bei denen die Symptome vorkamen.



Blutbild, zusammengesetzt aus mehreren Untersuchungen mit jeweils maximal vorkommenden Zahlen.

Abb. 2

Nach der Veröffentlichung von KOSTMANN's Fällen ist über weitere folgende Fälle von "Infantiler genetischer Agranulocytose" aus verschiedenen Ländern berichtet worden.

1957 hat I.R.K. HENRY über einen Fall von "Congenital Agranulocytosis" berichtet, welcher wahrscheinlich eine "Infantile genetische Agranulocytose" darstellte. Die Patientin (♀ † 1. 5. 1956, erstes Kind gesunder Eltern) wurde im Alter von 14 Tagen wegen dünnem, wässrigem Eiterausfluss aus dem linken Ohr zur Behandlung gebracht. Zwei Wochen später entwickelte sich ein Abszeß in der linken Cervicalregion (Staphylococcus pyogenes) mit septischen Hautläsionen, Tonsillitis und Otitis media. Das Blutbild zeigte ein vollständiges Fehlen von neutrophilen Granulocyten. Knochenmarksuntersuchungen zeigten eine komplette Abwesenheit von Myelocyten und Metamyelocyten. Weitere Erkrankungen in der Familie konnten nicht festgestellt werden. Alle therapeutischen Versuche waren erfolglos. Das Kind starb am 17. 1. 1957 im Alter von 8 Monaten.

1959 schrieb HENDENBERG über einen Fall von "Infantile Agranulocytosis of probably congenital origin".

Der Patient (o 13. 3. 1957) wurde im Alter von 6 Tagen wegen hohem Fieber und Otitis media zur Behandlung gebracht. Später entwickelten sich Phlegmonen und Furunkel in der Glutea-, Nacken- und rechten Oberschenkelregion. Die Otitis media zeigte häufig Rezidive.

Das Blutbild war durch Fehlen oder teilweises Fehlen von neutrophilen Granulocyten und hohen Monocytenzahlen charakterisiert.

Die Knochenmarkspräparate zeigten eine Ausreifungsblockade in der Myelopoese (Block zwischen dem Promyelocyt - Myelocyt). Dieser Block blieb bei allen Knochenmarksuntersuchungen charakteristisch. Die Therapieversuche mit Antibiotika, subcutanen Injektionen von Cystein, Corticosteroide, Folacine, Vit B_6 und B_{12}, ACTH und Gamma-Globulinen waren erfolglos. Das Kind kam im Alter von 13 1/2 Monaten ad exitum. Eine Tante des Patienten (mütterliche Seite) ist im Alter von 1 Jahr gestorben. Es ist aber nicht bekannt, ob sie auch Blutveränderungen hatte. Sonst sind keine weiteren Erkrankungen in der Familie bekannt.

Über einen Fall von "Agranulocytose chronique primitiv du nourrisson" haben LAPLANE, DEBRAY und andere im Jahre 1959 berichtet.
Bei einem 5 Monate alten Kind entwickelten sich eine Otitis media und hartnäckige Pyodermien. Bei den Blutuntersuchungen wurde eine Agranulocytose festgestellt (Leukos 8000 davon 0-1 % segmentkernige Granulocyten). Das Knochenmark war zellreich mit 3 % Promyelocyten, 32 % Myelocyten, 13 % Metamyelocyten und nur 1 % polynucleären Zellen. Eine hereditäre Belastung konnte nicht festgestellt werden. Nach einer fünfmonatigen Behandlung befand sich das Kind in einem guten Allgemeinzustand, aber die schwere Agranulocytose änderte sich nicht. Aus der Familienanamnese war zu erfahren, daß die Eltern keine Blutsverwandte waren. Das Blutbild der Eltern war unauffällig. Der Patient war ihr 1. Kind und nach Ansicht der Eltern gab es keinen ähnlichen Fall in der Familie. Der Autor rechnet diese Agranulocytose zum Morbus Kostmann.

Im Jahre 1960 berichteten M. R. RAMEGHI (Bologna) und ANTONUCCI über einen Fall von "Agranulocytose im Neugeborenenalter".
Das Kind wurde in der ersten Lebenswoche von Erythemen und Hautinfiltrationen befallen, die sich nach einigen Tagen auf den Rumpf ausbreiteten. Das Blutbild ließ eine extreme Granulocytopenie mit Lympho- und Monocytose erkennen. Ein Ausreifungsblock auf der Stufe der Promyelocyten wurde ebenfalls bei Knochenmarksuntersuchungen festgestellt. Dieses Kind kam wenige Stunden nach der Klinikaufnahme ad exitum. In der Familie ist bisher kein ähnlicher Fall vorgekommen. Der Autor hatte diesen Fall zu der "Infantilen genetischen Agranulocytose" (Typ Kostmann) gerechnet.

1961 hat AARSKOG über einen Fall von "Infantile genetical Agranulocytosis" berichtet. Im Alter von 1 Woche erkrankte das Kind an einer schweren Pneumonie, Otitis media und Anämie. Das Blutbild zeigte bei mehrfacher Kontrolle ein vollständiges Fehlen von polymorphkernigen neutrophilen Leukocyten. Im Knochenmark fehlten ebenfalls polymorphkernige neutrophile Leukocyten und deren Vorstufen. Der Patient war

das 4. Kind gesunder Eltern. Eine Schwester starb im Alter von 2 Monaten an Meningitis. Es konnte aber nicht festgestellt werden, ob bei ihr auch Blutveränderungen vorhanden gewesen waren. In der Familie waren keine Blutkranken festzustellen. Das Kind starb im Alter von 5 Monaten.

1964 beschrieb B. RASKA folgenden Fall.
♀ † 3. 11. 1960. Die Patientin verlor ihren ersten, 5 Wochen alten Bruder durch eine Furunkulose. Ihre Schwester starb im Alter von 4 Monaten infolge einer schweren Staphylokokkensepsis bei klinisch diagnostizierter Agranulocytosis. Der zweite Bruder ist gesund. Das Kind selbst zeigte schon in der Neugeborenenperiode Sudamina, zuhause bildeten sich eitrige Pusteln aus. Im Alter von 6 Wochen litt das Kind an eitriger Konjunktivitis. 1 Woche später trat eine linksseitige Mittelohrentzündung auf. In der 10. Lebenswoche wurde das Kind mit den Zeichen einer akut verlaufenden Mastoiditis eingewiesen. Bei der Aufnahme konnte man im Blutbild nur 2 stabkernige Granulocyten feststellen bei einer Gesamtleukocytenzahl von 7600/cmm. Im Verlauf von 2 Jahren zeigte das Blutbild ständig eine völlige oder fast völlige Abwesenheit von Granulocyten. Eine Ausreifungshemmung von Promyelocyten wurde bei der Knochenmarksuntersuchung beobachtet. Zur Zeit der Veröffentlichung dieses Berichtes lebte das Kind noch.

1965 haben I. Eugene LANG und O. CUTTING über einen Fall von "Infantile genetic agranulocytosis" berichtet.
Bei dem Patienten entwickelte sich 5 Tage nach der Geburt ein Abszeß, danach eine Infektion des oberen Respirationstraktes. Im Alter von 6 Monaten bekam er eine Pneumonie, Blässe, Zahnfleischhypertrophie, Entzündungen des Mittelohres, der Nasen- und Pharynxschleimhaut waren die weiteren Symptome. Ein Jahr später litt das Kind an Pneumonie. In einer Periode von 14 Monaten zeigte das Blutbild ein fast vollständiges Fehlen der neutrophilen Granulocyten, begleitet von einer Lympho- und Monocytose. Im Knochenmarkspräparat waren 9 Metamyelo-

cyten, 12 Myelocyten, 6 Promyelocyten zu finden. Dagegen fehlten die polymorphkernigen Neutrophilen vollständig. Weitere Erkrankungen in der Familie konnten nicht festgestellt werden.

1966 berichteten Karl. E. KRILL und Alvin M. MAUER über einen Fall von "Congenital agranulocytosis".
Vom 13. Lebenstag an litt das Kind an Hautinfektionen, die sich häufig wiederholten und Pseudomonassepsis. Im Blutbild fehlten die neutrophilen Granulocyten vollständig. Im Knochenmark waren ebenfalls keine neutrophilen Elemente vorhanden, dagegen eine Monocytose und Eosinophilie. Das Kind kam im Alter von 6 Monaten ad exitum.

1966 berichteten B. VAHLQUIST und J. VERNEHOLT ausführlich über einen Fall von infantiler genetischer Agranulocytose. Die Autoren teilten mit, daß in Uppsala (Schweden) zehn Fälle dieser Krankheit beobachtet wurden und gaben in der Tabelle eine Zusammenstellung einiger Daten über die fünf Fälle wieder, die während der Zeit zwischen 1960 - 1964 in Behandlung waren.

Tab. 2:

Krankengesch. Nr.	Geschlecht	Diagnose	Letzte Untersuchung	Tod	Sippen Anamnese
		Alter in Monaten			
G.S. 636/60	♀	6	8	10,5	+
M.V. 1098/60	♀	6	6	10	o
M.A.V. 122/63	♀	1	4	5	+
M.E. 1551/64	♀	3	8	-	+
H.W. 1694/64	♀	1	10	-	+

Als typisches Beispiel wurde der letzte Fall (H.W. 1694/64) geschildert. ♀ geboren 5. 8. 1964. Die Krankheit kam in der Verwandtschaft mütterlicherseits vor. Eine Schwester, geb. 1959 (anderer Vater) lebt und ist gesund. Eine andere Schwester, geb. 1962, starb an der Krankheit im Alter von fünf Monaten.

Die Geburt verlief normal und das Geburtsgewicht betrug 2900 g. Das Kind wurde wegen der Heredität unmittelbar nach der Geburt in dem Kinderspital "Boden" zur Beobachtung aufgenommen. Der Status war o. B. Während der Zeit der Spitalpflege lag ständig eine Agranulocytose oder eine ausgesprochene Granulocytopenie, in Bezug auf neutrophile Zellen, vor. Im Alter von 6 Wochen trat eine Temperatursteigerung bis 38.2 Grad auf. Im Nabelbereich entwickelte sich ein schmerzendes Infiltrat, das nach Antibiotikabehandlung verschwand. Einen Monat später bekam die Patientin Schnupfen und danach eine Otitis, die nach Antibiotikagabe und Parazentese ausheilte.

Blutbild

A. unmittelbar nach der Geburt.

Hb. 18,4 g%, Reticulocyten 7,2 %, Leukocyten 9200/cmm davon Stabkernige 7 %, Segmentkernige 10 %, Eosinophile 1 %, Basophile 0 %, Lymphocyten 72 %, Monocyten 9 %. Thrombocyten 240 000/cmm. Während der Spitalpflege sank die Anzahl der Granulocyten auf 6 %, dagegen stieg die Monocytenzahl auf 37 %.

Am 17. 8. 1964, im 12. Lebenstag, sah das Blutbild wie folgt aus:

Hb 19,1 g%, Erythrocyten 5,7 Mill/cmm, Leukocyten 8000/cmm, davon Stabkernige 2 %, Segmentkernige 1,5 %, Eosinophile 0,5 %, Lymphocyten 53 %, Monocyten 40 %, Reticulocyten 1,2 %, Thrombocyten 280 000.

Knochenmark am 17. 8. 1964 (am 13. Lebenstage):

Erythropoese spärlich, normoblastisch. Normale Myelopoese bis zum Promyelocyt-Myelocytstadium; reife Elemente fehlten ganz; Eosinophilie

und Basophilie wurden etwas häufiger als gewöhnlich gefunden. Ebenso war die Zahl lympoider Zellen vom reifen Typ und die der Monocyten mit ihren Vorstadien etwas vermehrt. Im Übrigen bestanden normale Verhältnisse.

Bei allen therapeutischen Versuchen gegen die Grundkrankheit konnte in keinem Fall ein sicherer Effekt auf die Granulocytenwerte festgestellt werden. Nach dem letzten Bericht vom Juni 1965 (das Kind war zu dieser Zeit 10 Monate alt) war der Allgemeinzustand immer noch befriedigend, aber das Agranulocytosebild unverändert.

EIGENE KASUISTIK

In der Kinderklinik der Universität des Saarlandes hatten wir Gelegenheit folgenden Fall von Agranulocytose zu beobachten:

Fall a)

Das Mädchen wurde am 3. 7. 1968 geboren. Ihre Geburt verlief normal. Sie hatte ein Geburtsgewicht von 3400 g und eine Geburtslänge von 52 cm.

Vierzig Stunden nach der Geburt wurde sie wegen Ikterus gravis in unsere Klinik überwiesen. Bei der Aufnahme waren Haut und Skleren deutlich ikterisch. Leber und Milz waren nicht vergrößert tastbar.

Laborbefunde: Zeit 5. 7. 1968

Blutgruppe A Rh positiv (Mutter 0 Rh positiv), Bilirubin 16,3 mg%, Hb 18,7 g%, Hämatokrit 54 Vol%, Reticulocyten 55 ‰, Leukocyten 9500/cmm davon 4 % Jugendform, 7 % Stabkern., 24 % Segmentkern., 7 % Eosinophile, 37 % Lymphocyten und 19 % Monocyten. WaR Ø, SFT 1:64, KBR Ø. Urinteste: Eiweiß Ø, Zucker Ø, Ubg normal, vereinzelte Leukozyten und Plattenepithel Sedimente.

Die Austauschtransfusion unter Penicillinschutz mit 950 ml Frischblut verlief komplikationslos. Das Kind wurde mit Lactana-B ernährt, worauf es gut ansprach und ein gutes Gedeihen zeigte. Nachdem ein vorübergehender leichter Schnupfen abgeklungen war, wurde es am 19. 7. 68 im Alter von 16 Tagen in einem guten Allgemeinzustand entlassen. Bei der Entlassung hatte es ein Gewicht von 3400 g, Hb von 14,2 g%, Hämatokrit von 50 Vol% und Bilirubin von 11,2 mg%.

Am 9. 1. 1968 im Alter von 5 Monaten wurde das Kind wieder in unsere Klinik gebracht, nachdem zwei Tage vorher seine Eltern eine Schwellung und Rötung der Oberlippe bemerkt hatten. In den folgenden Tagen ver-

schlechterte sich die Rötung und Schwellung. Bei der Aufnahme befand sich ein gut erbsengroßer Abszess an der Oberlippe und das Kind zeigte einen Temperaturstand von ungefähr 39.5 Grad. Bei einer Leukocytose von 22 800/cmm waren nur 1 % Stabkernige und 1 % basophile Granulocyten, dagegen 56 % Lymphocyten und 42 % Monocyten vorhanden. BSG 27/60 und Hb 10,1 g%.

Unter Behandlung mit Sedativa, hochdosierten Antibiotika und lokal mit Bepanthensalbe entfieberte das Kind bald. Die Schwellung ging deutlich zurück und der Allgemeinzustand der Patientin verbesserte sich. Auffällig war aber immer noch die starke Granulocytopenie bei wiederholter Blutkontrolle (Abb. 3). Am 4. 2. 1969 kam es aber zu einem Nasenschnupfen, der unter Antibiotikabehandlung abklang. Am 27. 3. 1969 fieberte das Kind erneut um 40 Grad, weswegen wir mit Binotal, Specillin behandelten, demzufolge gleich am nächsten Tag das Fieber auf 37-36 Grad absank. Etwa eine Woche später fiel erstmals eine bläulich-rötliche Schwellung in der rechten Leiste auf, welche unter Bepanthensalbe und Propiocin-Behandlung langsam zurückging. Das Kind war fast beschwerdefrei, das Blutbild zeigte aber immer noch eine starke Granulocytopenie bezw. Agranulocytose.

Inzwischen haben wir verschiedene Versuche unternommen, um die Granulocytenwerte zu heben. Die Versuche blieben aber ohne Erfolg. Mittlerweile stieg die Temperatur des Kindes wiederum auf 40 Grad, sank aber nach Binotalsaftgabe auf 37 Grad herab.

Ohne einen Effekt auf die Grundkrankheit haben wir das Kind am 18. 6. 1969 aus der Klinik entlassen und führten eine ambulante Kontrolle in vierwöchentlichem Abstand durch. Den klinischen Verlauf nach der Entlassung möchten wir anhand der Abbildungen 6, 7 und 8 darstellen. Das Kind befindet sich in einem ausgezeichneten Allgemeinzustand (siehe ihr Bild).

Klinische Befunde (am 9. 1. 1968 im Alter von 5 Monaten):

Körperlänge 65 cm (nach Soll minus 1 cm)
Körpergewicht 6580 gr (nach Länge und Alter minus 650 gr)
Kräftig schreiender eutropher Säugling.
Rechte Oberlippe dick geschwollen, rot und an der Mundschleimhaut Rhagaden, die bräunlich verkrustet sind.
Rachenring und Gaumensegel gerötet.
Am rechten Kieferwinkel und an der rechten Halsseite sind die Lymphknoten vergrößert und verhärtet tastbar.
Herz klinisch ohne Befund.
Leber ist vergrößert und leicht konsistenz vermehrt.
Der untere Milzpol ist deutlich tastbar. Neurologisch ist kein auffälliger Befund zu erheben.

Spezielle Untersuchungen

A. Blutuntersuchungen

1) Blutbild: Bei 52 Blutuntersuchungen war stets eine starke Granulocytopenie bzw. Agranulocytose vorhanden. Die Lymphocytose schwankte zwischen 56 - 94 %, die Monocyten zwischen 5 - 40 %, Hb 9 - 12 % und die Erythrocyten zwischen 3,3 - 4.08 Mill. pro cmm. Die Thrombocyten lagen im Normbereich. (Näheres siehe Abb. 3, 4 und 5).

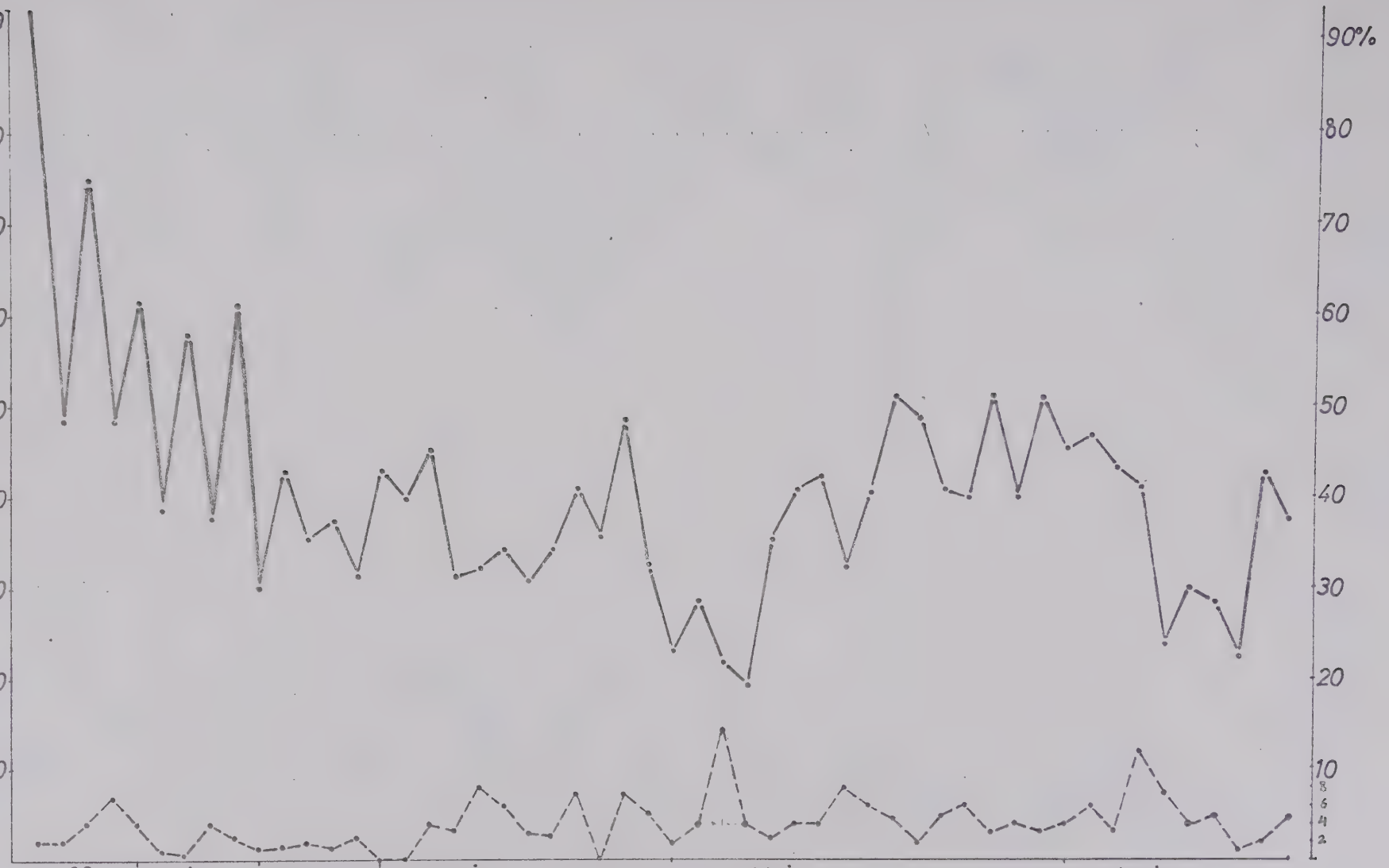
2) Elektrophorese:

Tabelle 3:

	10.1.69		3.3.69	
	rel%	g%	rel%	g%
Albumin	56,3	3,33	60	4,03
1 glob.	6,6	0,39	3,4	0,23
2 glob.	16,3	0,96	11,5	0,77
ß Glob.	10,4	0,61	11,5	0,77
glob.	10,4	0,61	13,6	0,90

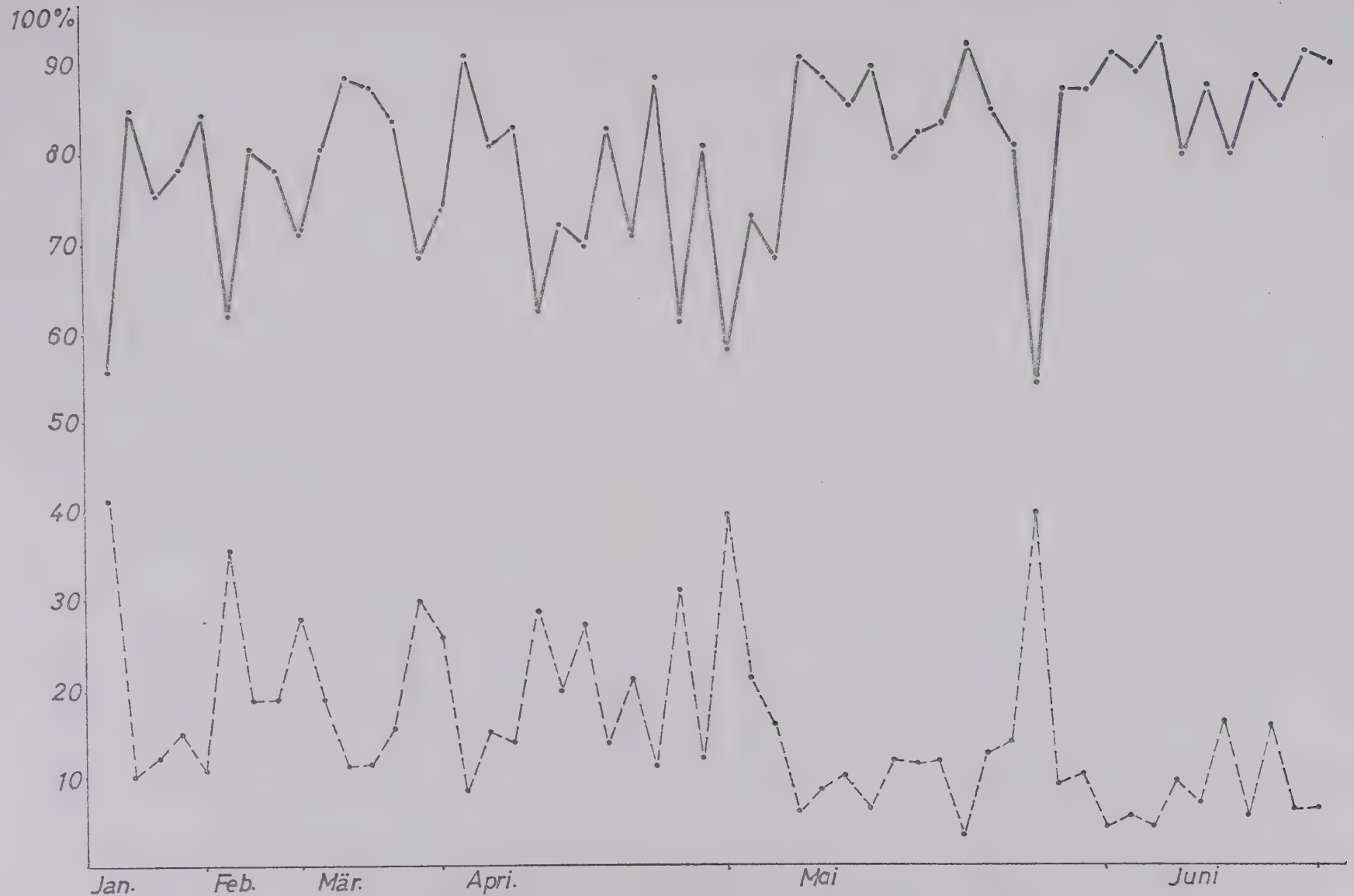
3) Immunelektrophorese:

Außer einer auffallenden Verminderung des eisenbindenden Transferrins gibt es im Serum keine besonderen Befunde.



Blutbildsverlauf während des klinischen Aufenthaltes.
------ = Granulocyten in %_____ = Leukocyten in cmm

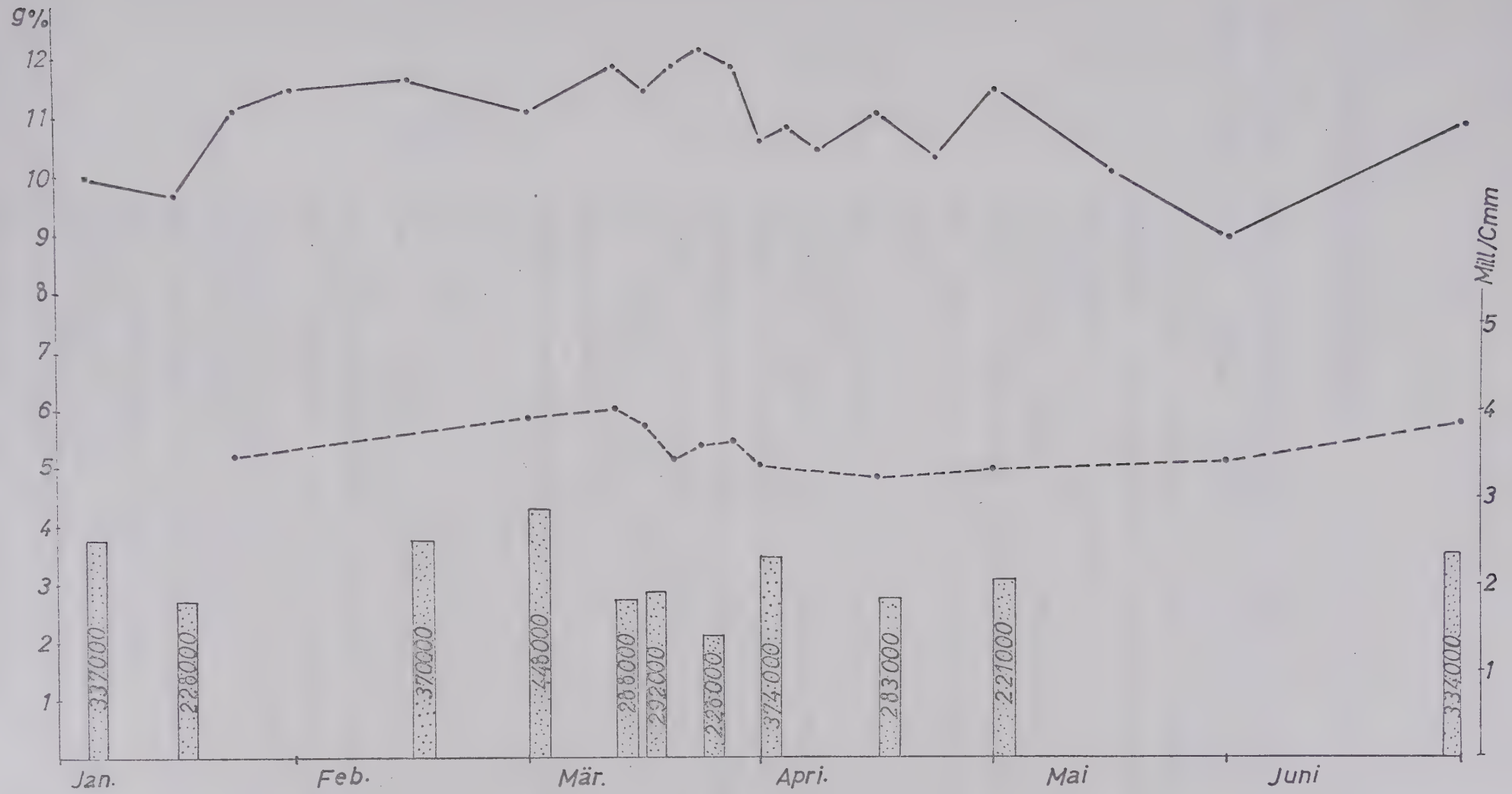
Abb. 3



Blutbildsverlauf während des klinischen Aufenthaltes

——— = Lymphocyten. ------ = Monocyten.

Abb.4



Blutbildsverlauf während des klinischen Aufenthaltes

——— = Hb. ------- = Erythrocyten. Die Zahlen in den Säulen = Thrombocyten/mm^3

Abb. 5

B. Knochenmarksuntersuchungen:

14. 1. 1969: (Alter 5 M) Zellreiches Präparat aus der Tibia, in dem die lymphatischen Zellen vorherrschen (ca. 60 %). Kein Anhalt für eine Leukose. Myelopoese: reichlich Promyelo- und Myelocyten mit einigen Blasten. Fast keine reifen Formen von Granulocyten sind zu beobachten.
Erythropoese: gering, Thrombopoese: gut.
Eindruck: Markhemmung, infolge eines viralen Infektes mit Agranulocytose Grad I und erythropoetischen Hypoplasie.

4. 2. 1969: (Alter 6 M) Zellreiches Präparat aus der Tibia:
Es fehlt weiterhin die Ausreifung der Granulocyten, ausgenommen der Eosinophilen. Die Promyelocyten erscheinen als Zellen mit ungefähr drei großen Nucleolen und der Tendenz zur Kernlappung. Reticuläre Elemente sind reichlich vorhanden, sowie eine gute Lymphopoese, Erythropoese und Megakaryocyten.
Eindruck: Agranulocytose Grad I. Myeloische Leukose ist nicht sicher auszuschließen.

27. 2. 1969: (Alter 6 M) Das Präparat ist nicht sehr zellreich. Es liegt keine normale Granulopoese vor. Man sieht viele azurgranulierte Zellen, pathologisch veränderte Promyelocyten mit zum Teil gelappten, zum Teil vakuolisierten Kernen, die Riesennukleolen haben; relativ viele eosinophile Zellen und reife Stufen von Plasmazellen.
Die Lymphocyten sind wiederum der vorherrschende Zelltyp, der aber nur zum Teil reif ist.
Erythropoese: gering, Thrombopoese: gering.
Eindruck: Reifungshemmung der neutrophilen Granulocyten. Eine Leukose ist nicht auszuschließen.

29. 4. 1969: (Alter 8 M.) Keine neuen Gesichtspunkte, außer
1) relativ wenig eosinophile Vorstufen,
2) vereinzelt ausreifende Neutrophile.

C. Röntgenaufnahmen:

9. 1. 1969: Thorax AP:
Thymushyperplasie? Bei verdrehtem Thorax eine etwas vermehrte Streifenzeichnung ins linke Oberfeld ziehend.

24. 1. 1969: Becken:
Der rechte Hüftknochenkopf ist kleiner als der linke. Kein Anhalt für Hüftluxation.

20. 1. 1969: Thorax 2 Eb.:
Thymushyperplasie. Fragliche Katarrhlunge. Gegenüber der Letztaufnahme hat die intrapulmonale Zeichnung eher zugenommen.

D. Serologische Untersuchungen:

13. 2. 1969: KBR auf Herpes simplex Virus Ø
24. 2. 1969: WaR Ø
3. 3. 1969: KBR und SFT auf Toxoplasmose Ø
5. 3. 1969: Paul-Bunnell-Test Positiv 1 : 32
Schnelltest Ø
2. 4. 1969: Paul-Bunnell-Test Positiv 1 : 8
24. 2. 1969: Paul-Bunnell-Test Ø

E. Urinuntersuchungen:

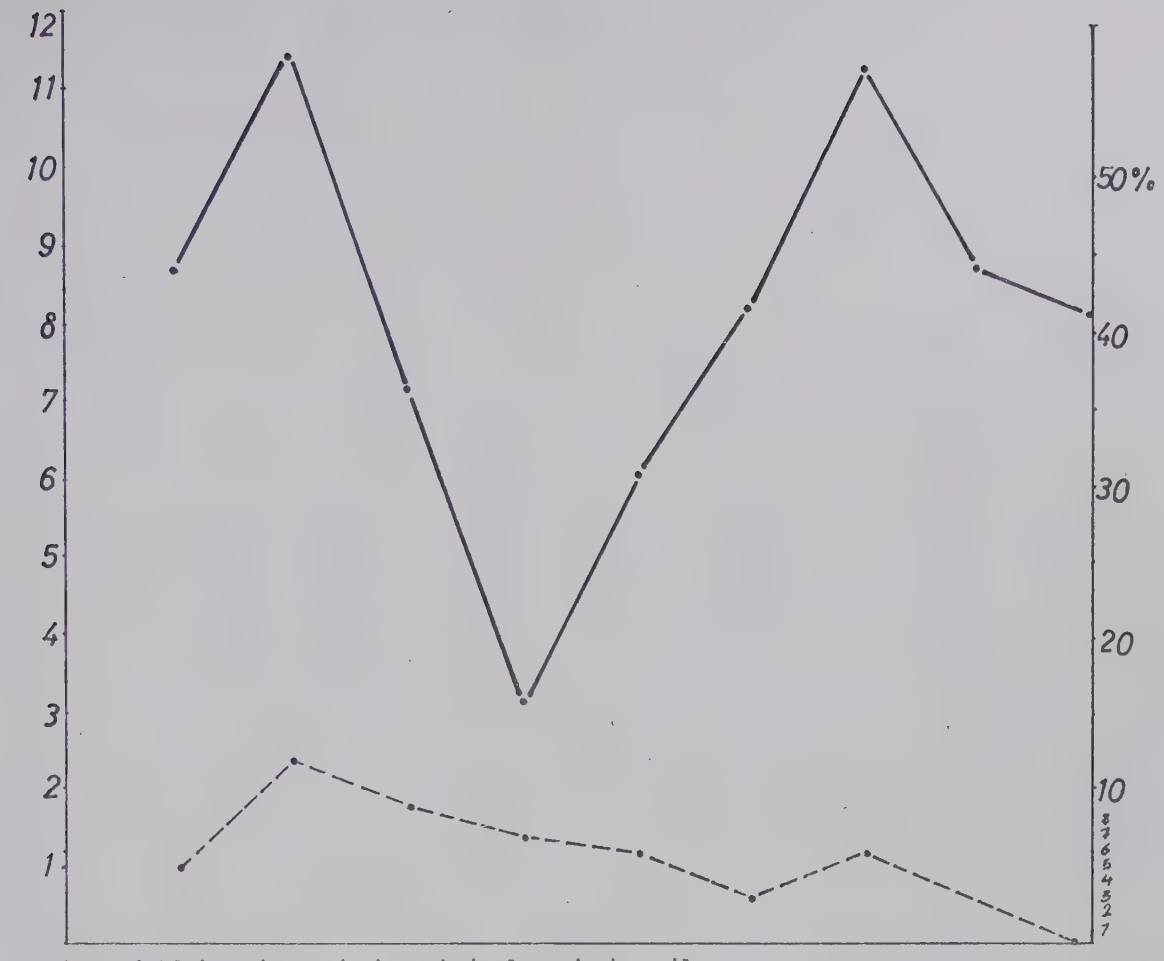
Eiweiß Ø Zucker Ø Aceton Ø Sediment o.B.

F. Stuhluntersuchungen auf Virus: Ø

G. Liquoruntersuchungen:

Zellen 0/3, Pandy negativ, Gesamteiweiß 22,8 mg%, Zucker 59 mg%.

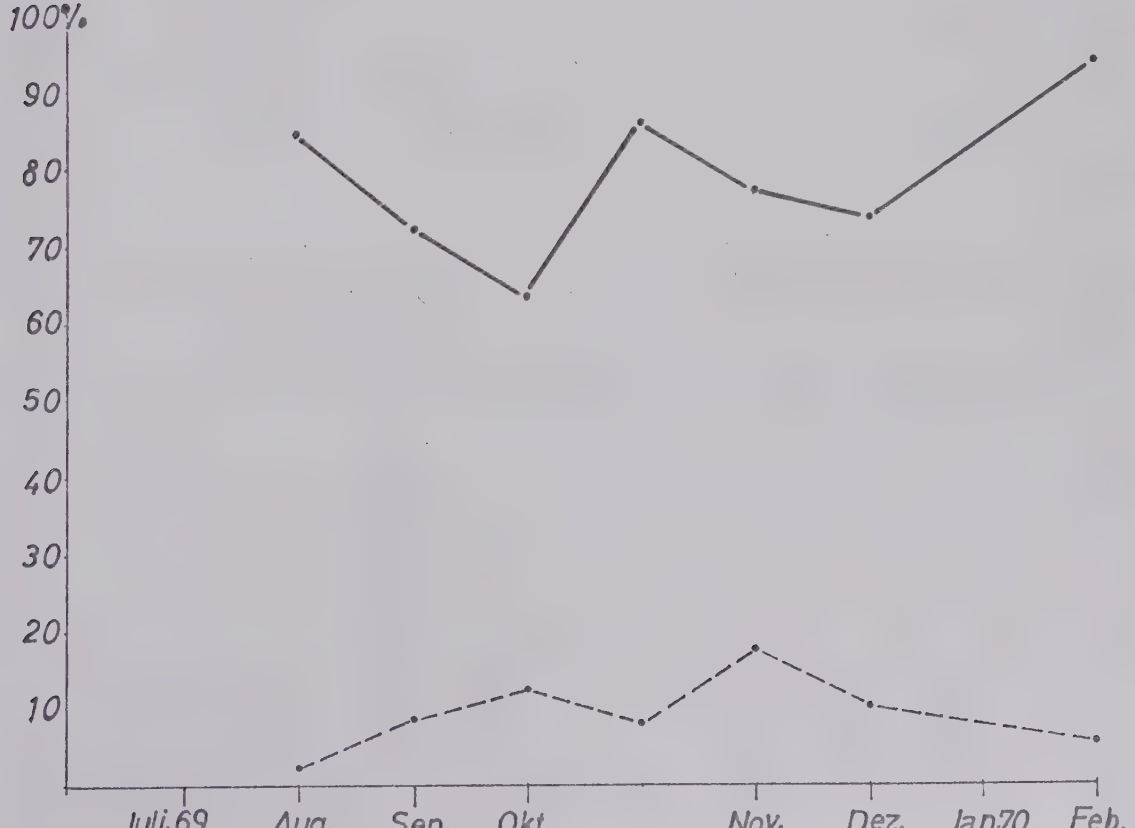
Das Bild der Patientin im Alter von
1 Jahr (August 1969)



Blutbild während der Ambulanzbehandlung

——— = Leukocyten in 1000/cmm ------ = Granuloc. in %

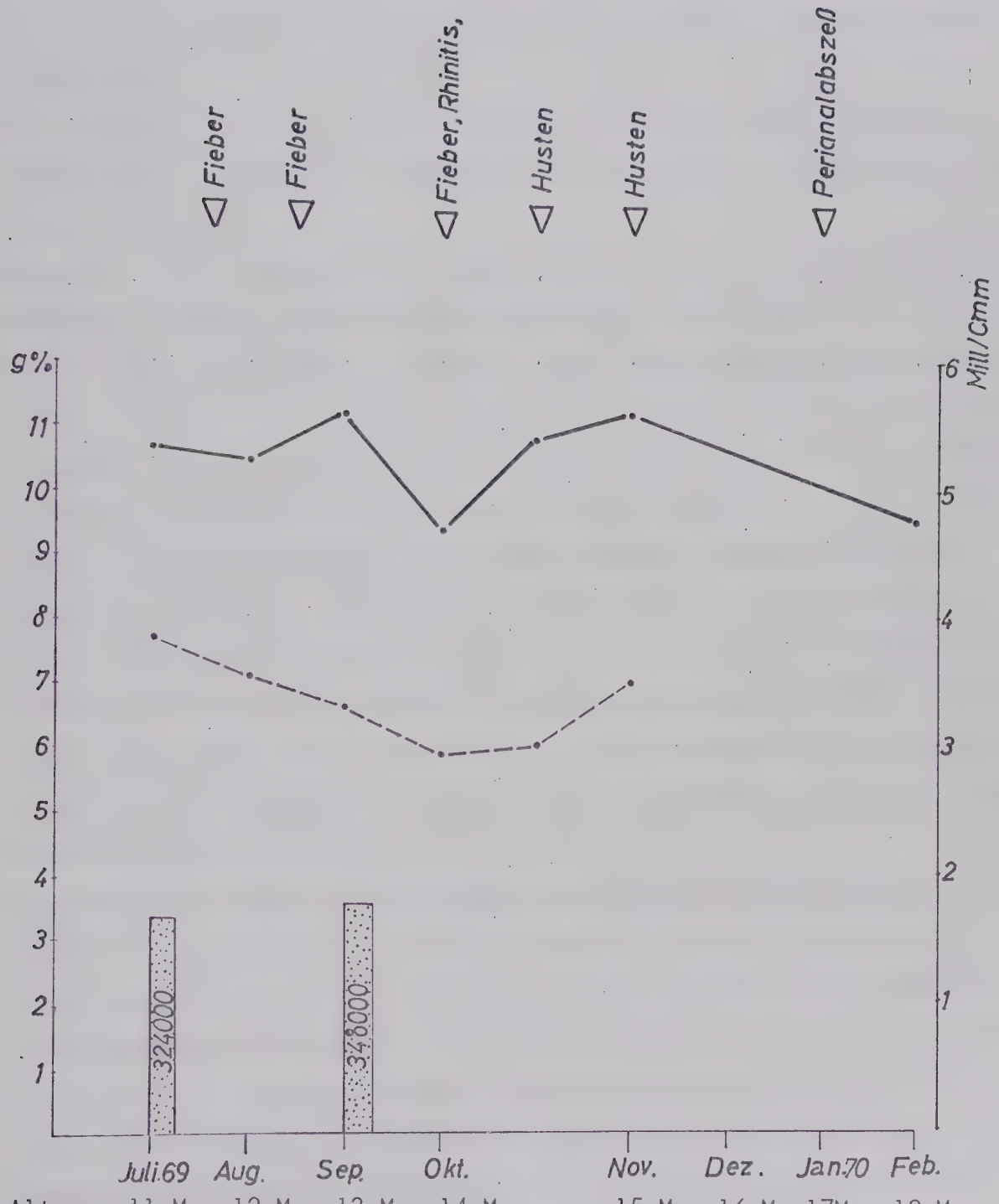
Abb. 6



Blutbild während der Ambulanzbehandlung

——— = Lymphocyten ----- = Monocyten

Abb. 7



Blutbild während der Ambulanzbehandlung

——— = Hb. ----- = Erythrocyten.

Die Zahlen in den Säulen = Thrombocyten/mm^3

Abb. 8

Fall b)

Ein Bruder der Patientin ist vor wenigen Jahren im Alter von 6 Monaten an septischen Erkrankungen gestorben. Ich berichte im Folgenden über dieses Kind.

Der Junge wurde am 2. 5. 1962 geboren. Die Geburt verlief komplikationslos. Er hatte ein Geburtsgewicht von 2700 g und eine Geburtslänge von 51 cm.

Am 11. 6. 1962 erschienen an seinen Beinen, sowie am Stamm Pemphigoidbläschen, danach hatte er mehrmals erbrochen und fieberte bis 41 Grad. Einige Tage zuvor hatte er außerdem eine Otitis media rechts und Ohrlaufen, sowie eine eitrige Konjunktivitis gehabt. Am 15. 6. 1962 wurde das Kind in die Landeskinderklinik Kohlhof eingewiesen. Bei der Klinikaufnahme zeigte das Kind an beiden Unterschenkeln und am Rücken zahlreiche Pemphigoidbläschen. Zwei kleine Bläschen waren auch an den Oberlippen vorhanden. Der Junge sah sehr blass aus, die BKS betrug 95/110. Das Blut zeigte eine Anämie von 10,2 g% Hb, 3,3 Mill/cmm Erythrocyten. Die Zahl der weißen Blutkörperchen betrug 7300/cmm, davon 68 % Lymphocyten, 14 % Monocyten sowie 14 % neutrophile Granulocyten. Er hatte eine Temperatur um 38 Grad. Die Lymphdrüsen vor allem in der Leistenbeuge waren erheblich geschwollen.

Der Säugling wurde mit Streptomycin, Sulfonamid und Neoerythromycin behandelt. Er bekam den ersten Vit. D-Stoß zu 15 mg fraktioniert und Polyvitamintropfen. Lokal wurde er mit Aureomycinsalbe und Permanganatlösung behandelt. Nach vier Tagen Behandlung kam es zur Ausbildung eines schweren Erythems, vor allem am Rücken und es stieß sich eine etwa zweimarkstückgroße Nekrose ab. Zur Steigerung der Abwehrkraft wurde eine -Peptidkur und statt Sulfonamid Chloramphenicol verabfolgt. Drei Tage später entwickelten sich an den Beinen noch zahlreiche kleine tiefgehende Abszesse, die inzidiert werden

mußten. Es wurden jetzt aus dem Eiter wieder Staph. aureus gezüchtet, der lediglich auf Chloramphenicol und Spiramycin gute Empfindlichkeit zeigte. Unter Chloramphenicolbehandlung besserte sich der allgemeine Zustand des Kindes ständig und die Pyodermien heilten langsam ab. In der vierten Woche der Klinikbehandlung, nachdem der Patient schon über 14 Tage keine Abszesse mehr hatte, bekam er noch einmal einen winzigen Abszess mit einer Fieberzacke von 39 Grad. Unter Chloramphenicolbehandlung wurde das Kind nach zwei Tagen fieberfrei. Danach bekam es keine Hauterscheinungen mehr, fing aber jetzt an zu husten und zeigte eine leichte Bronchitis. Die Röntgenaufnahme gab keinen Anhalt für eine Pneumonie.

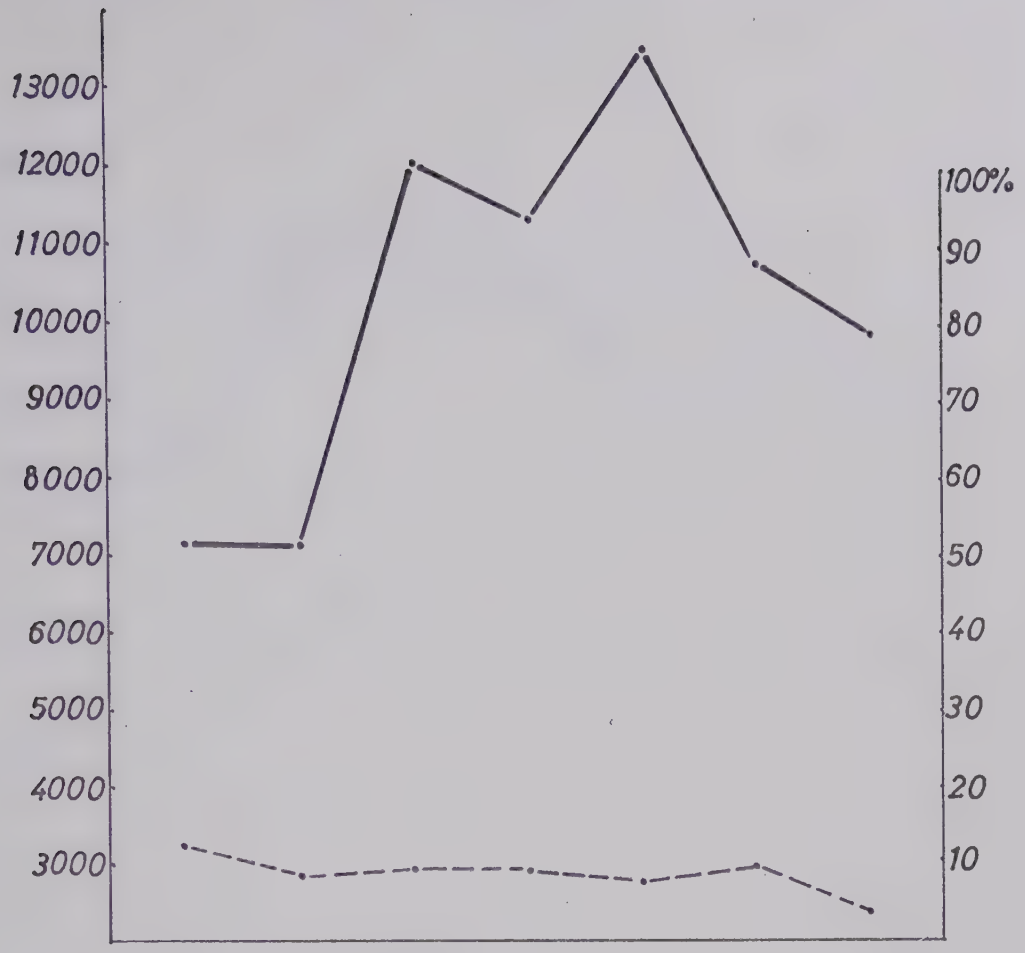
Genau vier Wochen nach Auftreten der letzten kleinen Abszesse bekam er jedoch wieder zwei Abszesse, die praktisch keinen Eiter entleerten. Das Kind wurde nochmals 10 Tage mit Rovamycin, hoch dosiert, behandelt. Im Blutbild war noch die Lympho- und Monocytose auffällig. (siehe Blutbildsabbildung). Am 4. 9. 1962 wurde das Kind unter der Diagnose "Staphylokokken-Sepsis" entlassen, um sich wieder in etwa 6-8 Wochen ambulant nachuntersuchen zu lassen.

Spezielle Untersuchungen

A. Blutuntersuchungen

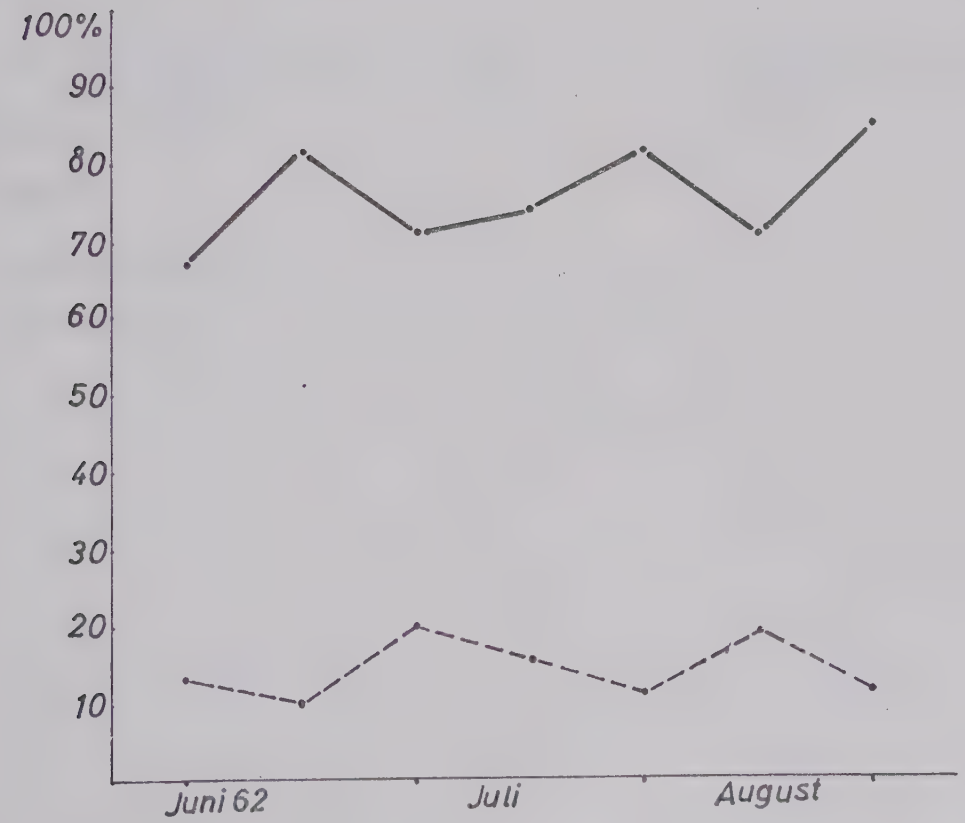
1) Blutbild: Eine starke Lympho- und Monocytose waren während des Klinikaufenthaltes auffällig.
Die Granulocytopenie entwickelte sich von 14 % bis auf 4 % Gesamtgranulocyten (Abb. 9, 10 und 11).

2) Elektrophorese - 31. 7. 1962:
Albumin 53,2 %, Alpha-1-Globuline 8,6 %, Alpha-2-Globuline 10,8 %, Beta-Globuline 10,1 %, Gamma-Globuline 17,3 %.



Blutbildverlauf

——— = Leukocyten/cmm ---- = Granulocyten in % *Abb. 9*



Blutbildverlauf

——— = Lymphocyten ------ = Monocyten

Abb. 10

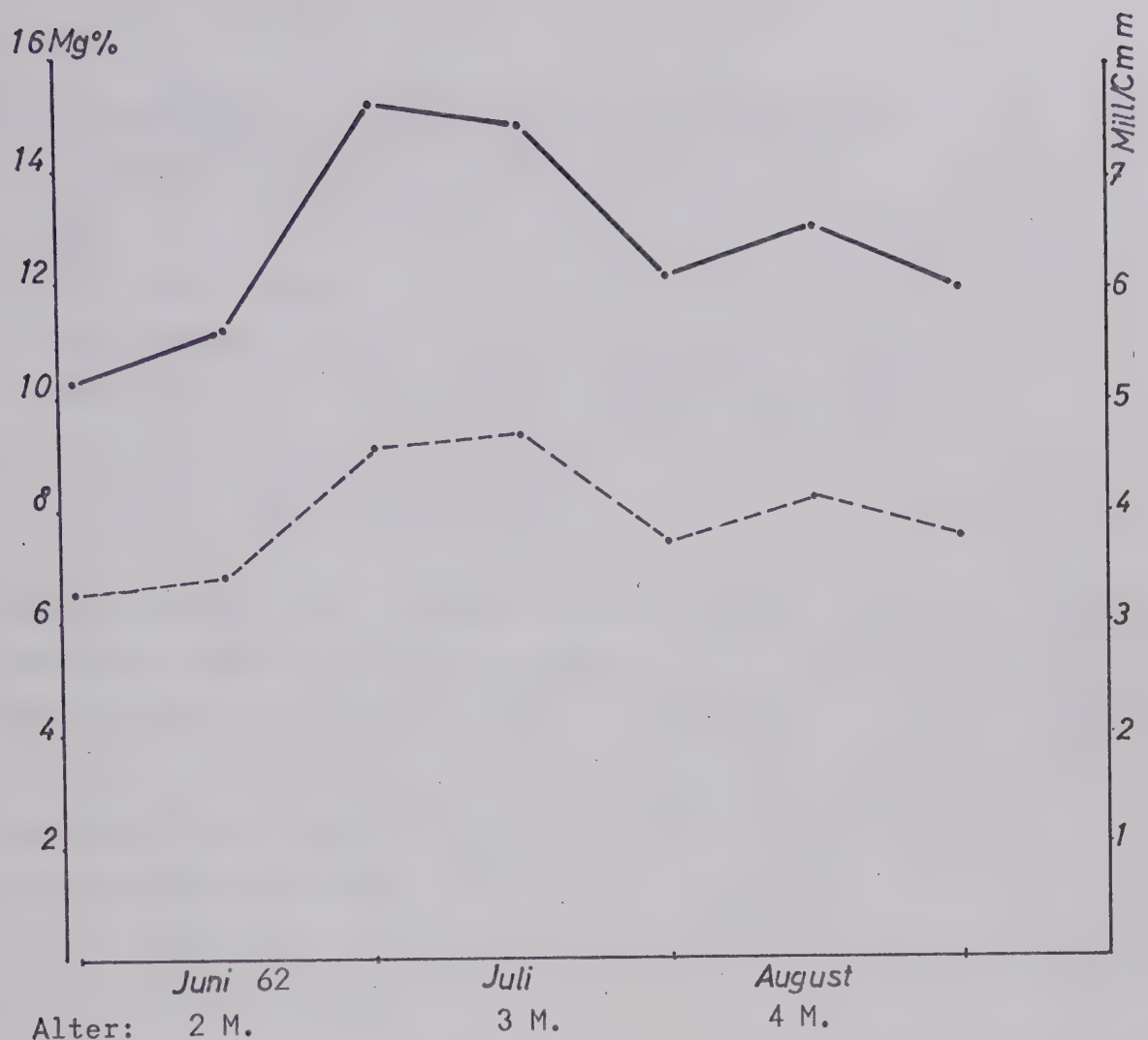


Abb.11

Blutbildverlauf

———— = Hb ------- = Erythrocyten

B. Serologisch-bakteriologische Untersuchungen

Toxoplasmoseantikörper - 26. 6. 1962

SFT Titer 1 : 64

KBR Titer negativ

Bläschenabstrich 15. 6. 1962: Staphylococcus aureus

Eiterabstrich 22. 6. 1962: Staphylococcus aureus

C. Urinuntersuchungen 16. 2. 1962:

Eiweiß Ø Zucker Ø Leuko 3-4.

Weiteres Schicksal des Kindes: Am 19. 11. 1962 im Alter von 6 Monaten begann das Kind die Nahrung abzulehnen. Sein allgemeiner Zustand verschlechterte sich dauernd. Am 28. 11. 1962 wurde es wieder zur Klinik gebracht. Das Kind war bei der Aufnahme deutlich exsikkiert und fieberte um 38 Grad. Bei der Röntgenaufnahme wurde eine ausgedehnte pneumonische Infiltration beiderseits festgestellt.
Das Blutbild zeigte eine Lympho- und Monocytose, begleitet von einer Granulocytopenie (Tabelle 4).

Tabelle 4:

	28. 11. 1962	2. 12. 1962	5. 12. 1962
Hb	15,0 g%	13,2 g%	14,2 g%
Ery	4,73 Mill/mm^3	4,21 Mill/mm^3	4,5 Mill/mm^3
Leuko	10 800/mm^3	12 100/mm^3	13 500/mm^3
Jug.	-	-	-
Stab.	4 %	-	4 %
Segm.	8 %	8 %	4 %
Eos	-	-	-
Baso	-	-	-
Lympho.	80 %	88 %	70 %
Mono	8 %	4 %	20 %

Das Kind wurde mit hochdosierten Gaben von Leukomycin, Streptomycin und Gammaglobulin als Dauertropf behandelt. Später wurde Sulfonamid und Propiocin verabfolgt. Alle therapeutischen Maßnahmen waren ohne Erfolg. Das Kind kam am 10. 12. 1962, im Alter von 6 Monaten, unter den Zeichen eines allgemeinen Herz-Kreislaufversagens ad exitum.

c) Die Familie

1) Die Geschwister

A. Die Patientin ist drittes Kind der Familie (Fall a)

B. Der Bruder der Patientin starb, wie wir es ausführlich berichtet haben im Alter von 7 Monaten, nachdem die Diagnose "Staphylokokkus-Sepsis" festgestellt worden war (Fall b).

C. Die Schwester der Patientin wurde am 17. 1. 1964 geboren. Sie hatte ein Geburtsgewicht von 3350 g. Der Geburtsverlauf war normal. Als Kinderkrankheit hatte sie die Masern durchgemacht. Wegen der schweren Agranulocytose bei ihrer Schwester (Fall a) wurde sie am 4. 3. 1969 in unserer Ambulanz untersucht. Bei der Untersuchung wurde eine Polymikroadenie beiderseits am Hals festgestellt.

Das Blutbild zeigte: Hb 12,2 g%, Erythrozyten 3,76 Mill/cmm, Färbeindex 32 HbE, Leukozyten 3200/cmm, davon 1 % Basophile, 2 % Eosinophile, 20 % Segmentkernige Granulocyten, 1 % Plasmazellen, 72 % Lymphocyten und 4 % Monocyten. Thrombocyten waren es 223000/cmm. Aufgrund der relativen Lymphocytose mit einer Granulocytopenie hat man an denselben Prozess wie bei ihrer Schwester (Fall a) gedacht. Deswegen wurde das Kind einer wöchentlichen Blutkontrolle unterzogen. Bei der nächsten Untersuchung hatte sich das Blutbild wie folgt geändert: Leukozyten 7800/cmm, davon 66 % Segmentkernige, 1 % Stabkernige, 2 % eosinophile Granulocyten, 23 % Lymphocyten und 8 % Monocyten. Dieses Blutbild war bei weiteren Untersuchungen kaum verändert.

2) Die Eltern

A. Die Mutter der Patientin ist eine 34jährige Frau, die bis kurz vor der Geburt der Patientin unter einer perniziösen Anämiebehandlung stand. Ihr Blutbild sieht zur Zeit folgendermaßen aus: Hämoglobin 12,6 g%, Leukocyten 3200/cmm, davon 49 % Seg-

mentkernige, 2 % Eosinophile, 48 % Lymphocyten, 1 % Monocyten, 9 ‰ Retikulocyten. Thrombozyten 222 000/cmm.
Sie besitzt eine 36jährige Schwester, die ihrerseits einen 6jährigen gesunden Jungen hat.

B. Der Vater der Patientin ist 36 Jahre alt. Sie sind drei Geschwister. Sein Bruder hat zwei gesunde Mädchen. Seine Schwester besitzt ein Mädchen und einen Jungen. Beide waren noch nicht ernsthaft krank.

3. Großeltern

A. Mütterlicher Seite: Der Großvater ist 58 Jahre alt. Sie waren insgesamt acht Geschwister, von denen nur noch drei leben. Der Großvater, seine Schwester (62 Jahre alt, gesund, ohne Nachkommen) und sein Bruder (64 Jahre alt, gesund, ohne Kinder). Fünf weitere Geschwister sind wie folgt verstorben:

1.	o	geb. 17.3.1908	Tod 18.2.1909	Todesursache unbekannt.
2.	♀	geb. 20.2.1910	Tod 19.12.1910	Todesursache unbekannt.
3.	♀	geb. 17.5.1914	Tod 22.6.1916	Todesursache unbekannt.
4.	o	geb. 11.10.1915	Tod 14.11.1915	Todesursache unbekannt.
5.	♀	geb. ?	Tod im Alter von 19 Jahren an den Folgen einer Lungenentzündung.	

Die Großmutter ist 1967 im Alter von 58 Jahren an einem Uteruscarzinom gestorben. Ebenfalls sind ein 67jähriger Bruder an Altersschwäche, ein 4jähriger Bruder an Diphterie und eine wenige Wochen alte Schwester von ihr, aus unbekannter Ursache ad exitus gekommen. Vier gesunde Schwestern von ihr leben noch.

B. Väterliche Seite: Der Großvater ist 66 Jahre alt und gesund. Die Großmutter 61 Jahre alt und ebenfalls gesund. In der Familienanamnese ist nichts Besonderes.

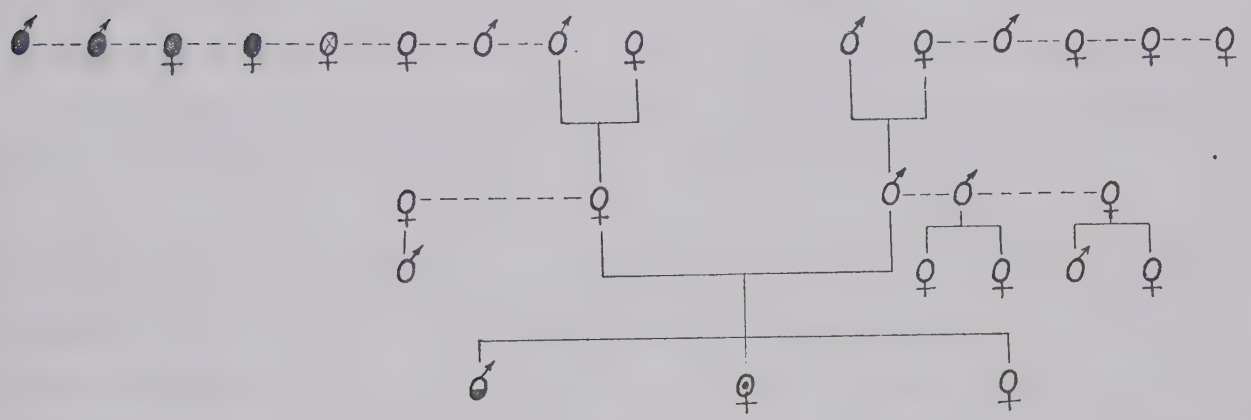


Abb. 12: Stammbaum der Patientin

- o = gesund
- ● = Tod aus unbekannter Ursache im frühen Kleinkindesalter
- ⊛ = Tod an Pneumonie im Alter von 19 Jahren
- ⓪ = Tod an septischen Erkrankungen (Fall b)
- ⓪ = Patientin (Fall a)

VERSUCHE, DIE GRANULOCYTENZAHL ANZUHEBEN

Während des klinischen Aufenthaltes der Patientin haben wir einige Versuche unternommen, die Granulopoese anzuregen.

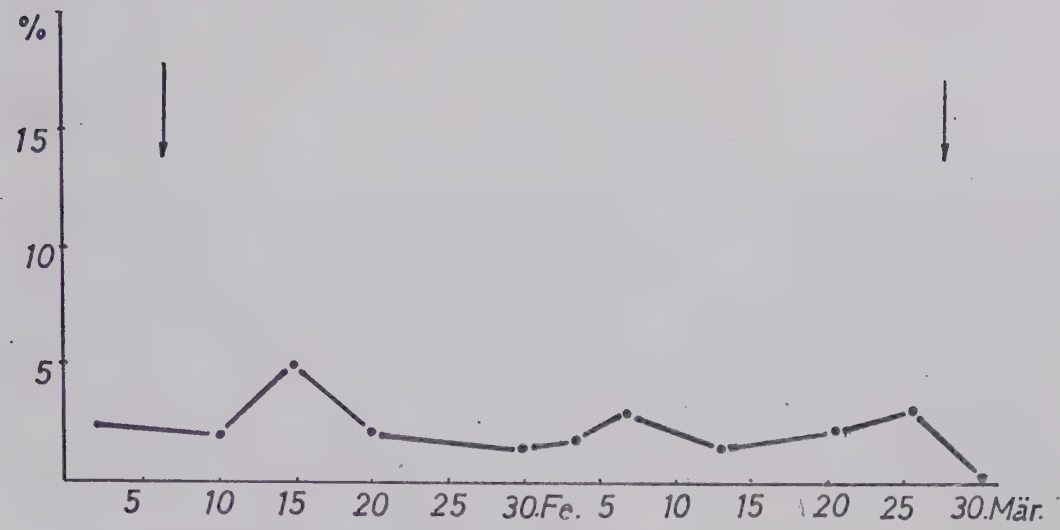
Steroide: Den ersten Versuch, vom 7. 2. - 27. 3. 1969, begannen wir mit Kortisongaben. Wir verabfolgten ihr 39 Tage je 4 x 1 Tablette, 3 Tage 2 x 1 Tablette, 3 Tage 1 x 1 Tablette und 3 weitere Tage je 1 x 1/2 Tablette Prednison à 5 mg. Dieser Versuch blieb ohne Erfolg, denn die Granulocytenwerte änderten sich kaum (Abb. 13).

Imurel: Unter der Vorstellung, daß die Granulopoese durch Antikörper gehemmt wird, gaben wir der Patientin vom 30. 3. bis 10. 4. 1969 pro Tag 1/2 Tablette Imurel à 50 mg (etwa 8 mg/kg). Während dieser Zeit änderten sich die Granulocytenzahlen kaum. Der Versuch wurde allerdings vorzeitig abgebrochen, so daß eine Beurteilung nicht möglich ist.

Blutserum: Am 14. 4. 1969 gaben wir der Patientin 60 ml frisches Blutserum. Bei der Blutkontrolle am nächsten Tag waren die Granulocyten auf 8 % gestiegen, die jedoch nach kurzer Zeit wieder auf Null zurückgingen. Am 28. 4. 1969 wiederholten wir den Versuch mit 100 ml frischem Blutserum. Die Granulocyten stiegen bis auf 16 %. Der Effekt war aber nur kurzfristig (Abb. 14).

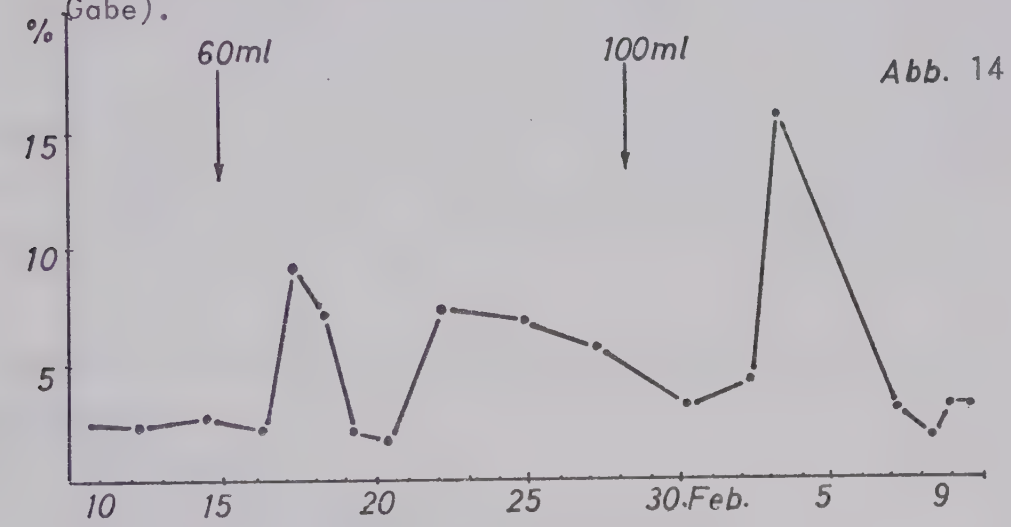
Pyrifer: Ein letzter Versuch, die Granulopoese mit einer Fieberkur anzuregen, unternahmen wir am 9. 6. 1969. Wir injizierten 4 Tage lang von 0,2 auf 0,4 ml steigende Dosen von Pyrifer i.v. Dieser Versuch ergab ebenfalls eine kurzfristige Bildung von Granulocyten; nach wenigen Tagen aber lagen die Werte wiederum fast bei Null (s. Abb. 15).

Abb. 13



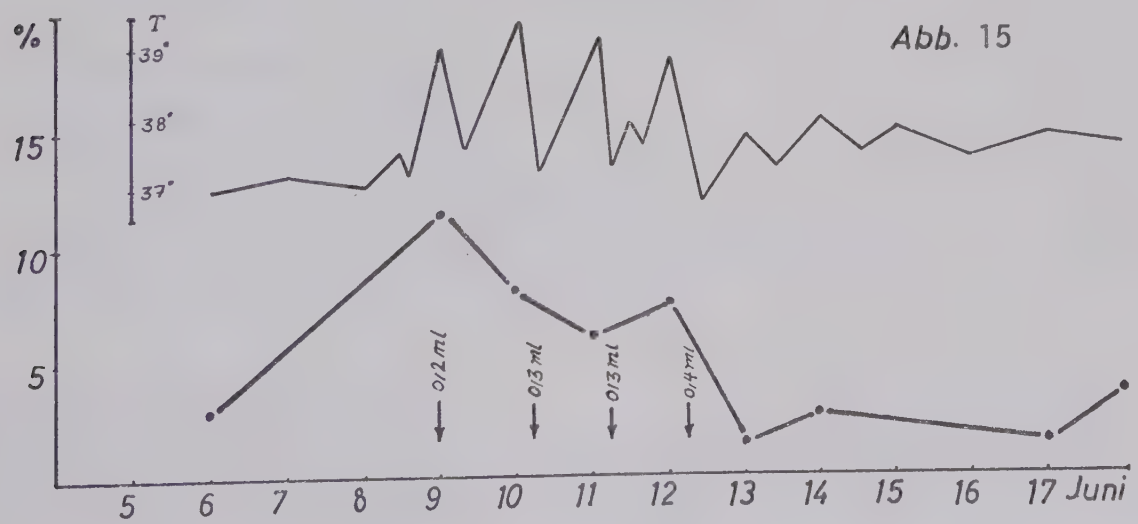
Die Granulocytenwerte in Prozent der Leukocytenzahl während der Prednisontherapie (Die Pfeile zeigen Anfang und Ende der Kortison-Gabe).

Abb. 14



Die Granulocytenwerte bei Frischblutserumtherapie.

Abb. 15



Die Granulocytenwerte während der Fieberkur. T = Temperatur.

DISKUSSION

Der Begriff "Agranulocytose" bezieht sich auf ein Krankheitsbild, das durch das mehr oder weniger vollständige Fehlen der Granulocyten, vor allem der Neutrophilen, gekennzeichnet ist. Gewöhnlich liegt bei dieser Krankheit noch ein Knochenmarksbild vor, in dem die polynukleären, evtl. auch früheren Stadien der Myelopoese fehlen, bzw. in ihrer Anzahl stark herabgesetzt sind.
Versuche, die Granulocytopenie bzw. Agranulocytose einzuteilen, sind noch weitgehend unbefriedigend, da die Dinge noch so im Fluß sind, daß dauernd Verschiebungen von einer Gruppe in die andere vorgenommen werden müssen. Nach literarischen Berichten von verschiedenen Autoren, insbesondere von HEILMEYER, KOSTMANN und B. VAHLQUIST möchten wir die Agranulocytose folgendermaßen klassifizieren:

1. Sogenannte "Begleit-Agranulocytose" als Teilsymptom anderer Krankheiten
2. Akute Agranulocytose
   a) Klassische Agranulocytose (Typ Schultz)
   b) Transistorische neonatale Agranulocytose
3. Chronische Agranulocytose
   a) Zyklische Agranulocytose
   b) chronische, beninge Agranulocytose
   c) Medikamentös, bzw. strahlenbedingte Agranulocytose
   d) Infantile, genetische Agranulocytose

1. Begleit-Agranulocytose

Diese Form der Agranulocytose kommt als Begleitsymptom zahlreicher Krankheiten vor, unter anderem bei folgenden Krankheiten:

1) manchen Fällen von erworbenen hämolytischen und aplastischen Anämien.
2) Krankheiten, welche mit einer Wucherung pathologischer Elemente im Knochenmark einhergehen. Das gilt z. B. für die akuten und chronischen Leukosen und Retikulosen, einschließlich des Plasmazytoms
3) einigen Infektionen. Am längsten bekannt ist die Infektleukopenie beim Abdominaltyphus; aber viel häufiger ist das Symptom bei Virusinfekten (Exantema subitum, Masern, Pappatacifieber, Varizellen usw.)
4) Milzerkrankungen. Man spricht auch von Hypersplenismus. Ob wirklich die pathologische Vergrößerung der Milz eine Hemmwirkung auf die Knochenmarkstätigkeit ausüben kann, scheint möglich, ist aber nicht bewiesen. Tatsache ist allerdings, daß bei Milztumoren oft sehr niedrige Granulocytenzahlen gefunden werden, die meist nach Milzentfernung auf normale Werte ansteigen.

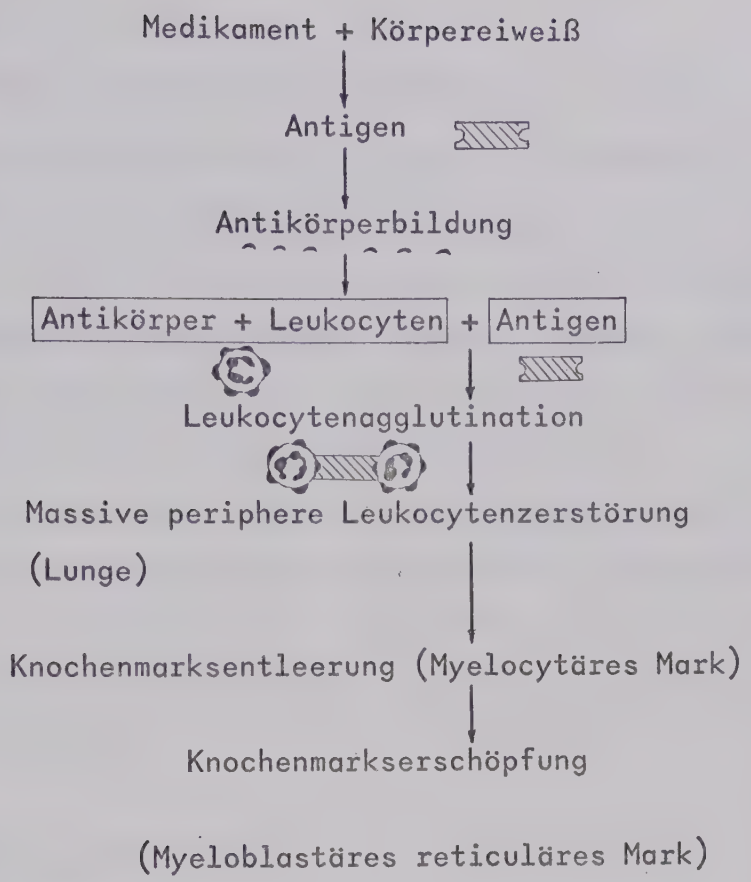
2. Akute Agranulocytose

a) Klassische Agranulocytose (Typ Schultz)

1922 hat Werner SCHULTZ gewisse Fälle beschrieben, die recht typische klinische und hämatologische Symptome boten. Bei diesen Fällen begann die Krankheit akut mit hohem Fieber, fast völligem Schwund der Leukozyten im peripheren Blut, Nekrose und Ulzeration der Schleimhäute.

Die klassische Agranulocytose kann auf einer Arzneimittelüberempfindlichkeit, insbesondere für Pyramidon, beruhen.

1952 haben WAGNER und MOESCHLIN durch Antikörpernachweis im Blut festgestellt, daß es sich hier um eine allergische Antigen-Antikörper-Reaktion handelt, die etwa folgendermaßen abläuft:



Entstehung einer Immunagranulocytose (nach MÖSCHLIN), abgebildet von Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie (HAMPERL).

Dieser Typ von Agranulocytose wird bei Kindern selten beobachtet. Die meisten Fälle werden im Alter von 20 - 40 Jahren beobachtet. Die heute relativ häufige Agranulocytose im Gefolge einer Therapie mit Chloramphenicol ist in der Pathogenese ungeklärt. Sie ist ein Beispiel für die Störung nicht nur der Granulopoese, sondern auch der Erythro- und Thrombopoese, es handelt sich also um eine Panzytopenie infolge Knochenmarksschaden.

b) Transistorische neonatale Agranulocytose.

Dieses Krankheitsbild wurde zum ersten Mal von SLOBODY und Mitarbeiter (1950) und später von LEHNDORF (1951) beschrieben. Es führt zu Infektionen der oberen Luftwege, die aber spontan verschwinden. Es kann zu Hautabszessen und septischen Zuständen kommen. Eine Granulocytopenie liegt bereits bei Geburt vor oder beginnt kurz danach. Sie ist vorübergehend, und die Blutwerte pflegen sich nach 1 - 2 Monaten zu normalisieren. Der Mechanismus für die Entstehung dieser Krankheit kann eine diaplacentare Immunisierung sein, indem Leukozytenagglutinine durch Schwangerschaft oder Bluttransfusionen induziert werden. JENSEN konnte 1964 derartige Antikörper bei 44 von 883 Schwangeren nachweisen.

3. Chronische Agranulocytose

a) Cyklische Agranulocytose.

Die cyklische Agranulocytose wurde erstmals 1910 von LEALE beschrieben, weitere Fälle wurden später von REIMANN, H.A. (1949) u. a. mitgeteilt. Es handelt sich hierbei um eine Krankheit, bei der es in ziemlich regelmäßigen Abständen von etwa 21 (14-45) Tagen für einige Tage zu einer extremen Erniedrigung der Granulocyten kommt, gewöhnlich gleichzeitig mit ausgesprochenen Schleimhautulcerationen, Temperaturerhöhungen und einem Anschwellen von regionalen Lymphknoten. Während dieser Zeit findet man im Knochenmark eine starke Reduktion oder ein Fehlen von reifen neutrophilen Granulocyten. Im allgemeinen sind die Leukozyten in Intervallen normal oder wenig vermindert. Über die Ätiologie und Pathogenese der cyklischen Agranulocytose ist fast nichts bekannt. Die meisten Fälle beginnen im Kindesalter, nicht selten schon im Säuglingsalter. Die Krankheit kann jahrzehntelang dauern, die Prognose ist ernst, denn früher oder später können die Kranken septischen Infektionen erliegen.

b) Chronische beninge Granulocytopenie.

FANCCONI und HOTZ haben 1941 über diese Krankheit berichtet. Das klinische Bild wird durch eine langdauernde Granulocytopenie ohne bedeutende Organsymptome charakterisiert. Säuglinge und Kleinkinder weisen stets eine erhöhte Infektionsfrequenz auf. Ernsthafte Zustände wie Sepsis gehören nicht zum Bilde. Häufig liegen im Blut gleichzeitig eine Lymphocytose, Monocytose und Eosinophilie vor. Im Knochenmark findet man ein fast vollständiges Fehlen der segmentierten neutrophilen Granulozyten. Die Ätiologie dieser Krankheit ist noch unklar. Der Verlauf ist aber gutartig, obwohl die Granulocytopenie über lange Zeit bestehen kann.

c) Medikamentös- bzw. strahlenbedingte Agranulocytose.

Außer Pharmaka, die zu einer akuten Agranulocytose führen, gibt es zahlreiche Medikamente, wie z. B. Methylthiourazil, die eine chronische Agranulocytose verursachen. Hier geht der Vorgang viel langsamer vor sich. Man findet unter Umständen Tage und Wochen vor dem Auftreten dieser schweren klinischen Erscheinungen eine allmählich zunehmende Leukopenie. Die Empfindlichkeit des Knochenmarks gegenüber verschiedenen Strahlen, insbesondere der Röntgenstrahlen ist schon lange bekannt. Diese Art von Agranulocytose kommt häufig bei Erwachsenen vor. Bei Kindern sind aus verschiedenen Gründen wegen bedeutend geringeren Verbrauchs von potentiell gefährlichen Heilmitteln, aber auch wahrscheinlich wegen der geringeren Empfindlichkeit weniger solche Fälle bekannt.

d) Infantile genetische Agranulocytose (Morbus Kostmann).

Wie berichtet, hat diese Krankheit ihre klassische Beschreibung 1956 durch KOSTMANN bekommen.

Der Krankheitsverlauf, typische Blut- und Knochenmarksbildveränderungen sowie die Familienanamnese von dem Fall a) ließ nichts anderes zu als die Diagnose einer infantilen genetischen Agranulocytose (Morbus Kostmann). An dieser Stelle möchten wir zusammengefaßt diesen Fall

mit den anderen Fällen von Morbus Kostmann vergleichen.

Tabelle 5: Vergleich der von Kostmann beschriebenen und andere Fälle von infantiler genetischer Agranulocytose mit dem Fall a.

Symptome	Kostmann [1*] Kinder (6)	andere Fälle [2*] (9)	Fall a
Familienanamnese	+	+ (3)	+
Frühzeitiges Beginnen	+	+ (9)	+
Rezidivierende Hautinfektionen	+	+ (9)	+
Fieber	+	+ (8)	+
Blässe	+	+ (4)	+
Otitis media	+ (2)	+ (7)	0
Hb und Ery	vermindert-normal	vermindert-normal	vermindert-normal
Leukocytenzahl	vermindert-stark erhöht	vermindert-stark erhöht	vermindert-stark erhöht
Granulocyten	stark vermindert-Fehlen	stark vermindert-Fehlen	stark vermindert-Fehlen
Monocyten	erhöht	erhöht	erhöht
Lymphocyten	erhöht	erhöht	erhöht
Thrombocyten	normal	normal	normal
Myelopoese	gestört	gestört	gestört
Erythropoese	in 2 Fällen vermindert	spärlich-normal	vermindert-gut
Megakaryocyten	unverändert	unverändert	unverändert
Überleb. Kinder	2	3	

1* Hier sind nur die Kinder der 1. Gruppe gerechnet

2* Von den 5 Kindern, die von VAHLQUIST und VERNHOLT beschrieben wurden, ist nur ein Fall in diesem Vergleich

ZUSAMMENFASSUNG:

Ein fünf Monate altes Mädchen wird wegen Schwellung und Rötung der oberen Lippe sowie hohen Fiebers an uns überwiesen.
Bei der Aufnahme war ein gut erbsgroßer Abszess an der Oberlippe vorhanden. Das Kind fieberte um 39.5 Grad. Das Blutbild zeigte eine starke Granulocytopenie, Lympho- und Monocytose. Im Knochenmark waren reichlich Promyelo- und Myelocyten, aber keine reifen Formen von Granulocyten vorhanden. Unter Antibiotikabehandlung geht der Abszess deutlich zurück, es kommt aber wiederholt zu Schnupfen mit Temperaturen um 40 Grad.
Die Blutbildveränderungen sowie der Ausreifungsblock in der Myelopoese bleiben unverändert. Wir haben festgestellt, daß ein Bruder der Patientin an einer ähnlichen Krankheit gestorben ist. Der Krankheitsverlauf, typische Blut- und Knochenmarksbildveränderungen, sowie die Familienanamnese haben uns zu der Ansicht gebracht, daß es sich hier um eine infantile genetische Agranulocytose (Morbus Kostmann) handelt. Ohne einen Effekt auf die Grundkrankheit wurde das Kind aus der Klinik entlassen. Es befindet sich in einem ausgezeichneten Allgemeinzustand und wird alle vier Wochen ambulant kontrolliert.

LITERATURVERZEICHNIS

1. AARSKOG, D.: Infantile congenital aneutrocytosis. Arch. Dis. Childh. 36 (1961): 511-514

2. BJURE, J., NILSSON, L. and PLUM, C.M.: Familial neutropenia possibly caused by deficiency of a plasma factor. Acta paediat. (Stockh.) 51 (1962): 497-503

3. BÖRNER, H. und LENARD, H.G.: Über die familiäre Neutropenie. Z. Kinderheilk. 96, (1966): 228-238

4. DENNIG, H.: Lehrbuch der inneren Medizin. Stuttgart, Georg-Thieme. Band 1 (1966): 292-293

5. ELTZ, E. und BRAUN, W.: Beitrag zum Krankheitsbild der chronischen Granulocytopenie im Kindesalter. Kinderärztl. Praxis 27 (1959): 593-597

6. FANCONI, G.: Klinische Demonstrationen. Ann. Paediat. (Basel) 157 (1941): 317

7. HAMPERL, H.: Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie. Berlin. Heidelberg. New York: Springer 28. Aufl. (1968): 356

8. HEILMEYER, H.C.L., HITTMAIR, A.: Handbuch der gesamten Hämatologie. München, Berlin: Urban & Schwarzenberg, Band 4 (1963): 236-256

9. HENDENBERG, F.: Infantile agranulocytosis of probably congenital origin. Acta paediat. (Uppsala) 48, (1959): 77-84

10. HENRY, J.R.K.: Congenital agranulocytosis. Proc. Roy. Soc. Med. 50, (1957): 329

11. HLAVON, J.: A rare form of congenital cellular insufficiency cyclic neutropaenia. Csl. pediat. 19, (1964): 152-156

12. HORDEK, O. und JANELE, J.: Agranulocytosis in children. Ceskoslov. Pedatr. 10, (1955): 678-684

13. HOTZ, A.: Zur Differentialdiagnose Agranulocytose-Leukämie. Z. Kinderheilk.62, (1941): 529

14. JENSEN, K.G.: Leucocyte antibodies in serums of pregnant women. Serology and clinic II. Vox Sang. (Basel)9, (1964):315

15. KANDER, E. and MAUER, A.M.: Neutropenias of childhood. J. Pediat. (St.Louis) 69, (1966):147-157

16. KOSTMANN, R.: Infantile genetic agranulocytosis. Acta paediat. 105 (1956)

17. KRILL, C.E., SMITH, H.D. und MAUER, A.M.: Chronic idiopathic granulocytopenia. New Engl. J. Med. 270, (1964):973-979

18. KRILL, jr. C. und MAUER, A.M.: Congenital agranulocytosis. J. Paediat. (St. Louis) 68, (1966):361-366

19. LANG, J.E. and CUTTING, H.O.: Infantile genetic agranulocytosis. Pediatrics 35, (1965): 595-600

20. LAPLANE, R., DEBRAY, P.: Fr.de PAILLERETS et DAVY, C.: Agranulocytose chronique primitiv du nourrisson. Bull Mem. Soc. med. Hop. Paris, Ser, 75, (1959): 314-318

21. LAWKOWICZ, W. und LAWKOWICZ, I.K.: Differentialdiagnose hämatologischer Erkrankungen. Stuttgart, Georg-Thieme (1965): 302-316

22. LEALE, M.: Recurrent furunculosis in an infant showing an unusual blood pictur. J. Amer. med. Ass. 54 (1910):1854

23. LEHNDORF, H.: Transistorische Granulocytopenie bei Neugeborenen.
Helv. paediat. Acta 6, (1951): 173

24. LUHBY, A.L. and SLOBODY, L.B.: Transient neonatal agranulocytosis in two sibiling. Transplacental isoimmunization to a leucocyte Faktor?
J. Dis. childr. 92 (1956): 496-498

25. McLEAN, M.M.: Chronic neutropenia.
Arch. Dis. Childh. 32 (1957):431-433

26. MOESCHLIN, S. and WAGNER, K.: Agranulocytosis due to the occurence of leucocytagglutinins (pyramidon and cold agglutinins).
Acta haemat. (Basel) 8, (1952): 29

27. RAMENGHI, M. and ANTONUCCI: Su uno caso di agranulocytosi neonatale. Rilievi anatomo-clinici e considerazioni sull argomento. (Über einen Fall von Agranulocytose im Neugeborenenalter. Anatomisch-klinische Feststellung und Erörterung über das Thema).
Clin. Pediat. (Bologna) 42, (1960):792-807

28. RASKA, B.: Beitrag zur genetisch bedingten Agranulocytose im Kindesalter.
Ann.Paediat.(Basel) 203, (1964): 137-144

29. REIMANN, H.A.: Periodic disease.
Medicine (Baltimor) 30, (1951): 219

30. SCHULTZ, W.: Über eigenartige Halserkrankungen.
Dtsch. Med. Wschr. 48 (1922):1445

31. SLOBODY, L.B.: Agranulocytosis of the newborn infant.
J. Amer. med. Ass. 142, (1950): 25

32. VAHLQUIST, B. und VERNEHOLT, J.: Agranulocytose im Kindesalter.
Z. Kinderheilk. 96, (1966): 106-125

Ich danke dem Direktor der Kinderklinik der Universität des Saarlandes, Herrn Professor Dr. J. B. Mayer für die Gewährung der Gelegenheit an seiner Klinik wissenschaftlich arbeiten zu dürfen.

Ich möchte an dieser Stelle Herrn Professor Dr. med. P. Sachtleben, der mir die Anregung zu diesem Thema gab, meinen Dank aussprechen.

Außerdem bedanke ich mich bei der Landeskinderklinik Kohlhof, die mir die Krankenblätter des Bruders der Patientin zur Verfügung gestellt hat.

Lebenslauf

Als Sohn des Ehepaares Gholamali und Narges wurde ich, Hadji Heydar Anaraki-Walliollah am 21. 3. 1942 in Anarak/Persien geboren. 1948 trat ich dort in die Volksschule ein. 1949 kam ich aus beruflichen Gründen meines Vaters nach Teheran. 1954 bestand ich die Abschlußprüfung der Volksschule und wechselte auf das Gymnasium über. 1960 bestand ich die Reifeprüfung in Teheran. Zwecks Fortsetzung meines Studiums kam ich im April 1962 nach Deutschland. Nachdem ich 1 Jahr das Studien-Kolleg besuchte, begann ich im Sommersemester 1963 das Studium der Medizin an der Universität des Saarlandes. Die naturwissenschaftliche Vorprüfung bestand ich im Oktober 1964 und die ärztliche Vorprüfung im Oktober 1967. Die ärztliche Prüfung legte ich im Dezember 1970 ab.